

Kuldeurtikaria

– en oversikt

Yvonne Hagerup Solberg



Prosjektoppgaven – Det medisinske fakultet

Kull H-04

Fagområde: Hudsykdommer

Veileder: Jan-Øyvind Holm

UNIVERSITETET I OSLO

29.10.2009

Innhold

INNHold.....	2
1. INNLEDNING.....	3
2. METODE.....	4
3. GENERELT OM URTIKARIA	5
HISTORISK BAKGRUNN.....	5
FOREKOMST.....	5
SYMPTOMER OG TEGN.....	6
PATOFYSIOLOGI OG KLASSIFIKASJON.....	6
4. FOREKOMST AV KULDEURTIKARIA.....	9
5. ETIOLOGI OG INNDELING	10
ERVERVET PRIMÆR KULDEURTIKARIA	11
ERVERVET SEKUNDÆR KULDEURTIKARIA	11
ATYPISK KULDEURTIKARIA	12
ARVELIGE FORMER	12
6. DIAGNOSTIKK	13
SYMPTOMER OG TEGN.....	13
PROVOKASJONSTEST.....	13
SUPPLERENDE UNDERSØKELSER	15
7. BEHANDLING	16
ANTIHISTAMINER	16
ANDRELINJETERAPI.....	17
ANDRE BEHANDLINGSFORMER.....	18
8. FORLØP OG ALVORLIGE REAKSJONER	19
9. AVSLUTTENDE KOMMENTAR.....	21
KILDELISTE	22

1. Innledning

Kuldeurtikaria er en form for urtikaria der symptomene utløses av nedkjøling av huden. Typisk er at det dannes kløende vabler på kuldeeksponerte hudområder. Angioødem kan også forekomme. Kuldeurtikaria skiller seg fra de fleste andre urtikariaformer ved at det kan bli livstruende. Ved svømming/bading kan det i noen tilfeller utvikles generalisert urtikaria og blodtrykksfall, med fare for drukning. Det er viktig å identifisere pasientene som er i faresonen for slike reaksjoner, da de må unngå utløsende situasjoner og bør utstyres med adrenalininjeksjonspenn. De fleste tilfellene av kuldeurtikaria kan diagnostiseres ved å legge en isbit mot huden og observere reaksjonen.

Kuldeurtikaria er en plagsom sykdom, og for de hardest rammede kan den være invalidiserende. Det undervises lite om kuldeurtikaria for legestudenter, jeg ønsket derfor å fordype meg i dette temaet i forbindelse med den obligatoriske oppgaven på studiet.

Jeg fattet interesse for temaet da jeg hospiterte på poliklinikk for hudsykdommer. Pasienten var en ung kvinne med en moderat kuldeurtikaria. Hennes største problem var ikke sykdommen i seg selv, men frykten for å få livstruende reaksjoner. Dette la en stor demper på hennes livsutfoldelse.

Målet med denne oppgaven er å gi en praktisk og lettfattelig fremstilling av hva kuldeurtikaria er, og hvordan det best kan behandles. Jeg håper dessuten at den kan være til nytte for andre som ønsker å sette seg inn i temaet.

2. Metode

Litteratursøk ble utført i PubMed og Cochrane Library, med søkeordene (*cold urticaria*) OR (*cold-induced urticaria*). Aktuelle artikler ble valgt ut etter en vurdering av relevans i overskrifter og abstrakter; av praktiske årsaker begrenset til engelskspråklige artikler publisert i løpet av de siste 10 år, som var tilgjengelige i fulltekst. I tillegg ble det funnet frem til relevante artikler ved gjennomgang av referanselister.

Kunnskap ble også hentet fra velansette lærebøker, Norsk Elektronisk Legehåndbok og ved samtaler med ressurspersoner innenfor fagfeltet, som hudleger på Rikshospitalet og Stavanger Universitetssykehus.

Kvalitetsvurdering av litteratur: Det var vanskelig å vurdere kvaliteten på litteraturen, da de fleste oversiktsartikler om emnet ikke inneholdt noen redegjørelse for metode. I henhold til råd om kunnskapshåndtering bør slike artikler minst inneholde en beskrivelse av hvordan forfatteren har funnet litteraturen artikkelen er basert på, og en viss kvalitetsvurdering av aktuell litteratur. Disse kravene er det ingen av oversiktsartiklene jeg har funnet som tilfredsstillende. Det er dessuten få randomiserte kontrollerte studier som omhandler behandling av kuldeurtikaria. De to relevante randomiserte kontrollerte studiene jeg fant er omtalt i kapittelet om behandling.

3. Generelt om urtikaria

For å forstå hva kuldeurtikaria er, er det viktig med kjennskap til urtikaria generelt. I det følgende kapittel vil det derfor gis en innføring i dette.

Urtikaria, også kalt elveblest, er en hudsykdom som rammer mange i løpet av livet. Det finnes et stort antall ulike former for urtikaria, og årsakene er mange og til dels ukjente.

Historisk bakgrunn

Sykdommen var kjent allerede på Hippokrates' tid, da i forbindelse med brennesle-utslett og insektsstikk. Navnet urtikaria skyldes nettopp denne assosiasjonen med brennesle (*Urtica dioica*). Det har vært mange teorier om årsaker til urtikaria gjennom historien. Den mest grusomme teorien verserte nok i middelalderen, da mennesker med *urticaria factitia* (dermografisme) ble brent eller halshugget fordi man trodde de sto i ledtog med djevelen (1).

Forekomst

Det er svært sprikende angivelser av livstidsprevalens for urtikaria i litteraturen, og det opereres med tall mellom 1 % og 30 % (2). I to tyske bøker er det estimert at henholdsvis 15-20 % (3) og 1-5 % (4) av befolkningen rammes i løpet av livet. Det som er sikkert, er at urtikaria rammer folk over hele verden og i alle aldre. Totalt sett er det flere kvinner enn menn som rammes, men kjønnsfordelingen varierer med ulike typer urtikaria (2). Akutt urtikaria som følge av luftveisinfeksjoner, insektsstikk eller matvareallergi er vanlig hos små barn (5), mens kronisk urtikaria er vanligst i 30-årsalderen (2). Det er vanlig å skille mellom akutt og kronisk urtikaria, med en grense på 6 ukers varighet.

Symptomer og tegn

Alle former for urtikaria er kjennetegnet av forbigående hevelse, rødme, kløe og svie i affiserte hudområder. Lesjonene kan ha varierende størrelse og form. Varigheten av enkeltlesjoner er sjelden mer enn 24 timer, men selve utbruddet kan vare lenger, idet noen lesjoner forsvinner mens andre dukker opp.

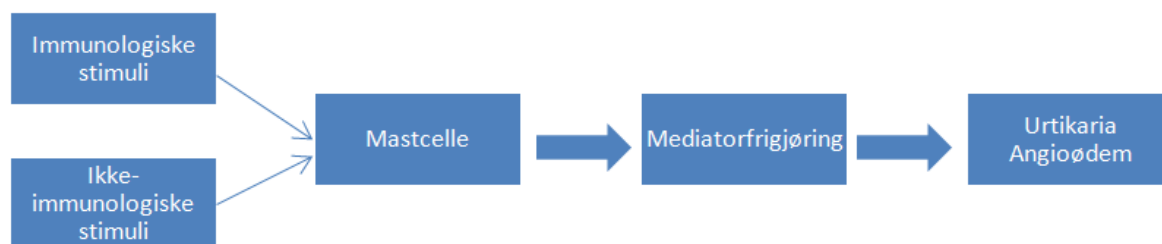
Det er naturlig å se urtikaria og angioødem i sammenheng. Ødem i øvre del av dermis gir typiske vabler/kvadler, som er velavgrensede lesjoner av varierende størrelse med erytem og ødem, kombinert med sterk kløe. Vablene kan også være bleke på grunn av ødemet. Angioødem er uttrykk for en dypere affeksjon, og skyldes ødem i dypere lag av dermis og subcutis. Dette gir en øm, blek og uskarpt avgrenset hevelse. Angioødem rammer vanligvis ansikt og overkropp, men kan også ramme munn og svelg, og dermed være potensielt livstruende (3).

Anafylaksi er en akutt livstruende tilstand, som skyldes en IgE-mediert allergisk reaksjon. Urtikaria og angioødem er ofte en del av symptombildet ved anafylaksi. Motsatt kan visse urtikariatilstander gi anafylaksi-liknende reaksjon, med blant annet hypotensjon og respirasjonsvansker.

Patofysiologi og klassifikasjon

Til grunn for urtikaria og angioødem ligger alltid vasodilatasjon og økt permeabilitet i dermale blodkar. Dette fører til lekkasje av væske og plasmaproteiner ut i vevet.

Mastceller spiller en viktig rolle i denne prosessen i de aller fleste tilfeller av urtikaria. Degranulering av mastcellene kan utløses via flere ulike mekanismer, både som følge av immunologiske og ikke-immunologiske stimuli. Se figur 1. Fra mastcellene frigjøres det mange betennelsesmediatorer. Viktigst er histamin, men det frigjøres også en rekke cytokiner (TNF-alfa, interleukiner, GM-CSF), plateaktiverende faktor, prostaglandiner og leukotriener. Betennelsesmediatorene forårsaker vasodilatasjon og økt permeabilitet i karveggene, i tillegg til at de gir migrasjon av sirkulerende leukocytter inn i vevet (2,6). Stimulering av sensoriske fibre i huden fører til sterk kløe (5).



Figur 1. Patofysiologi.

Mastceller kan som tidligere nevnt stimuleres til degranulering via mange ulike mekanismer. Fc-reseptorer på celleoverflaten kan binde IgE, og kryssbinding av flere slike utløser degranulering. Hvis et allergen gir slik kryssbinding, er det den klassiske type I-hypersensitivitetsreaksjon (som for eksempel straks-kontakt-reaksjon mot lateks).

Autoantistoffer mot IgE og Fc-reseptorer kan også føre til degranulering. Denne form for autoimmunitet er det blitt mye fokus på de siste årene, og det er sannsynligvis en vanlig årsak til urtikaria. Ved ca 50 % av tilfellene av kronisk urtikaria har man funnet autoantistoffer i serum mot Fc-reseptoren på mastceller (7). Teorien om autoimmunitet som årsak underbygges ytterligere av at pasienter med kronisk urtikaria har høyere frekvens av autoimmune sykdommer, blant annet thyreoidea-sykdom, vitiligo, diabetes mellitus og reumatoid artritt (8,9).

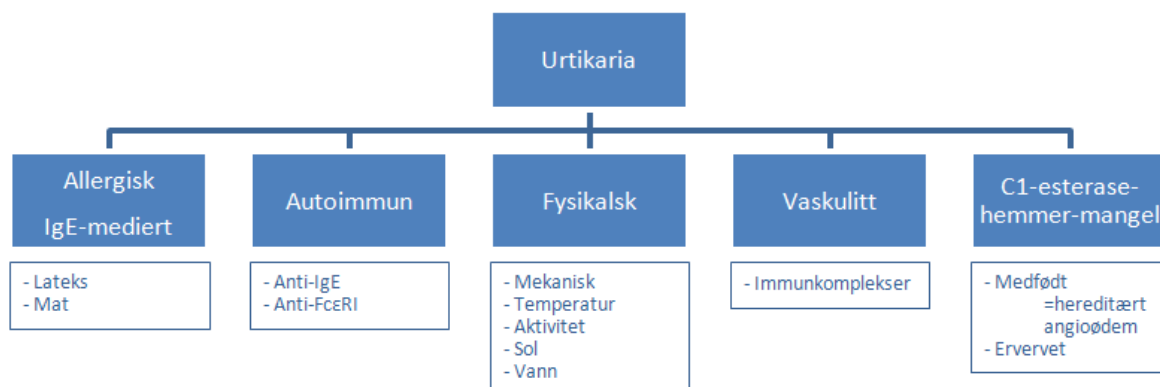
Ikke-immunologiske stoffer, som opiat, neuropeptider o.fl., kan binde andre reseptorer på mastcellenes overflate og dermed gi degranulering. Mastcellene kan også degranuleres direkte på grunn av blant annet ACE-hemmere, aspirin eller pseudoallergener i mat. Ved fysikalsk urtikaria er det ennå uvisst hva som utløser mastcelledegranuleringen (2).

Ved residiverende angioødem uten vabler bør man tenke på C1-esterasehemmerdysfunksjon, som kan være arvelig (hereditært angioødem). Ved C1-esterasehemmermangel blir det en økt aktivering av C1-komponenten av komplementsystemet, med økt dannelse av bradykinin (2). Flere medikamenter kan også gi angioødem uten vabler, vanligst ikke-steroid anti-inflammatoriske midler og ACE-hemmere.

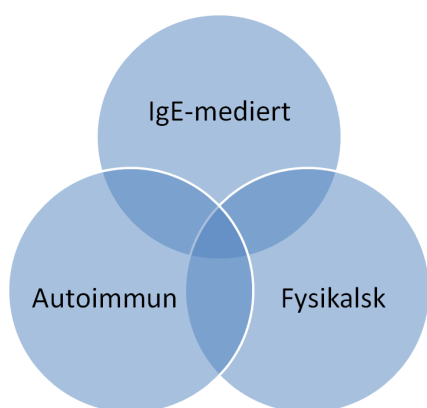
Hvis de enkelte lesjoner vedvarer lenger enn 24 timer, kan det være et tegn på vaskulitt (type III-hypersensitivitetsreaksjon der immunkomplekser aktiverer komplementsystemet). Det kliniske bildet preges da ofte av feber, sykdomsfølelse og

leddsmerter i tillegg til urtikaria. Utseende av vablene kan imidlertid være helt likt vanlig urtikaria, kun en hudbiopsi gir diagnosen (2).

Man kan klassifisere de ulike typer urtikaria på grunnlag av disse ovennevnte mekanismene. Se figur 2. Det er ikke noen klare skiller mellom disse ulike typene. Særlig Ig-E-mediert, autoimmun og fysikalsk urtikaria kan overlappe, slik at en pasient kan ha elementer av flere typer. Se figur 3.



Figur 2. Forskjellige former for urtikaria.



Figur 3. Hovedformer av urtikaria.

4. Forekomst av kuldeurtikaria

Som tidligere nevnt, rammes opptil 20 % av befolkningen i løpet av livet av en form for urtikaria. I en stor engelsk studie utgjorde fysikalsk urtikaria ca 20 % av alle tilfeller av urtikaria, sett på en hudavdeling i løpet av en 32-års periode (10). Mange tilfeller av akutt urtikaria går raskt over av seg selv, i tillegg til at man må anta at mange pasienter med både akutt og kronisk urtikaria kun følges av primærlege, og aldri kommer til hudavdeling på sykehus. Det er derfor vanskelig å si noe om insidensen av fysikalsk urtikaria i den generelle befolkning utifra tall samlet på en sykehusavdeling. Antakelig er andelen fysikalsk urtikaria lavere enn 20 % av alle urtikariatilfeller i den generelle befolkning, ved at fysikalsk urtikaria har kronisk forløp, og at dermed flere henvises til hudavdeling.

I ulike studier er det funnet ulik forekomst. Kuldeurtikaria utgjør sannsynligvis mellom 5 % og 30 % av de fysikalske urtikariatyper, med høyest insidens i områder med kaldt klima (3). Insidensen av ervervet kuldeurtikaria har vært estimert til 0,05 % i en tysk studie (11). Primær kuldeurtikaria, hvor man ikke kan identifisere noen bakenforliggende årsak, er desidert vanligst. Den affiserer oftest unge voksne, men kan ramme personer i alle aldre. Gjennomsnittsalderen for pasienter med primær kuldeurtikaria angis til mellom 18 og 25 år (12). Ved sekundær kuldeurtikaria, hvor en bakenforliggende årsak kan identifiseres, er gjennomsnittlig alder ved sykdomsdebut 49 år (3). Også kjønnsfordelingen beskrives forskjellig i litteraturen. Mange mener omtrent dobbelt så mange kvinner som menn rammes, men antakelig er det jevnere fordelt (12,13).

5. Etiologi og inndeling

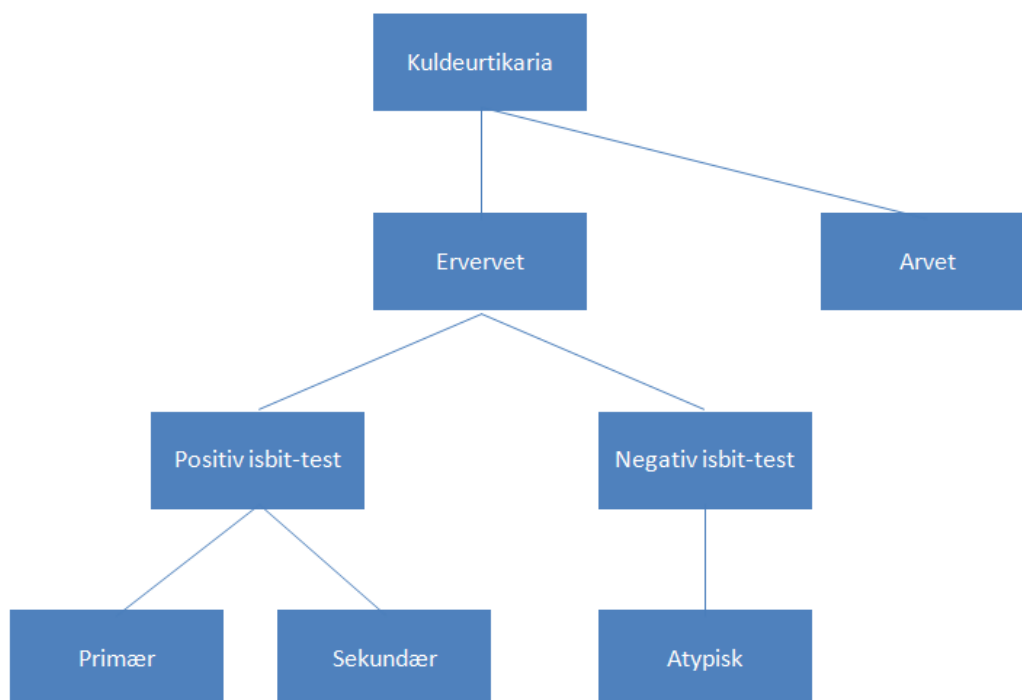
Som ved alle former for urtikaria er mastcellene og deres produkter hovedaktørene også ved kuldeurtikaria. Men hva som egentlig er mekanismen bak degranuleringen ved kuldepåvirkning er fortsatt ikke fullstendig kjent.

Det ble allerede i 1950 vist at serum fra pasienter med primær kuldeurtikaria passivt kan overføre kuldeurtikaria til en frisk person (14). Dette tyder på at serumfaktorer har en rolle i patogenesen. Nyere studier har vist sammenheng med IgE- og IgM-antistoffer (12). Dette har ført til teorien om autoimmunitet via antistoffer av IgE-type mot et kulde-avhengig antigen i hud. Et slikt antigen er ennå ikke påvist. Det er også funnet anti-IgE-antistoffer (IgG- og IgM-type) hos pasienter med kuldeurtikaria. Det antas at disse autoantistoffene kan føre til degranulering av mastceller i huden, men at dette er avhengig av kuldepåvirkning for å skje (12).

Det foreligger flere rapporter om samtidig forekomst av forskjellige infeksjoner og kuldeurtikaria. Borreliose, hepatitt, mononucleose, HIV, og toxoplasmose er bare noen eksempler. Det er sannsynlig at dette skyldes tilfeldigheter. Sammenhengen mellom infeksjoner, immunologisk respons og utvikling av kuldeurtikaria er ukjent. Mange pasienter har derimot økt nivå av IgE, og flere studier har funnet høyere insidens av atopi (3,13,15).

Kuldeurtikaria kan være ervervet eller arvet. På engelsk snakker man gjerne om "acquired cold urticaria", altså ervervet kuldeurtikaria. De sjeldne variantene som ikke er ervervet, kommer inn under gruppen familiære typer kuldeurtikaria, altså arvede, medfødte varianter.

Det er nyttig å dele kuldeurtikaria-variantene i to grupper; de med positiv og de med negativ isbit-test (12). Se figur 4. Kuldeurtikaria med positiv isbit-test kan deles inn i primær og sekundær form.



Figur 4. Inndeling av kuldeurtikaria.

Ervervet primær kuldeurtikaria

Dette er den vanligste av alle typer kuldeurtikaria, og utgjør mer enn 95 % av tilfellene.

Denne formen kalles i litteraturen også for essensiell eller idiopatisk kuldeurtikaria.

Anamnese på kuldeutløst urtikaria, i tillegg til positiv isbit-test og negative blodprøver gir diagnosen. I kapittelet om diagnostikk utdypes dette ytterligere. Luftveisinfeksjon, medikamenter eller insektsstikk kan hos noen være utløsende årsak, men det er vanskelig eller umulig å påvise i blodprøver, og disse grupperes derfor av de fleste fortsatt som primære (12).

Ervervet sekundær kuldeurtikaria

Når en bakenforliggende årsak kan identifiseres, kalles det sekundær kuldeurtikaria. Slike årsaker kan for eksempel være kryoglobulinemi, ulike infeksjoner (hepatitt, mononucleose, m.m.), medikamenter, sjeldne blod- og lymfesykdommer eller malignitet (12). En bør tenke spesielt på sekundær årsak ved debut av kuldeurtikaria hos eldre

pasienter, eller hvis det er andre ledsagende symptomer, som for eksempel vekttap eller purpura.

Atypisk kuldeurtikaria

Dette omfatter sjeldne former, og felles for disse er en negativ isbit-test. Systemisk kuldeurtikaria, også kalt generalisert refleks-kuldeurtikaria, kjennetegnes ved generalisert urtikariautbrudd ved fall i kroppstemperaturen. Lokalisert refleks-kuldeurtikaria utløses også ved fall i kroppstemperaturen, men gir urtikarielle lesjoner på avgrensede hudområder, oftest de samme områdene hver gang. Noen andre meget sjeldne varianter er kuldeavhengig dermatografisme og kuldeindusert cholinerg urtikaria, som er kombinasjoner av kuldeurtikaria og andre fysikalske urtikaria-former. I tillegg finnes det forsinket kuldeurtikaria (*eng.: delayed*), der hudreaksjonen kommer 12-24 timer etter kuldeeksposisjon (12).

Arvelige former

Disse viser i likhet med atypiske varianter også negativ reaksjon på isbit-test. Familiær forsinket kuldeurtikaria har autosomal dominant arvegang, og arter seg som urtikariautbrudd 9-18 timer etter kuldeeksposisjon. Lesjonene kan etterlate seg hyperpigmentert hud (12).

I tillegg finnes flere forskjellige familiære autoinflammatoriske syndromer hvor kuldeutløst hudutslett er en del av bildet (Familial cold auto-inflammatory syndrome: FCAS). Utslettet hos disse pasientene er ikke egentlig urtikarielt, og skyldes heller ikke histaminfrigjøring. Feber, hodepine og leukocytose kan ses i forbindelse med urtikariautbrudd hos disse pasientene, i tillegg til andre symptomer som konjunktivitt, tretthet, tørste og kvalme (2,12). Behandlingen er ofte vanskelig, da de responderer dårlig på antihistaminer.

6. Diagnostikk

Anamnesen er det viktigste verktøyet for å stille diagnosen kuldeurtikaria. Det er viktig å kartlegge hvilke symptomer pasienten har, og hvilke situasjoner som utløser disse. For å vurdere om det er en primær eller sekundær form, kan det være nyttig å spørre om tidligere sykdommer, medikamenter, atopisk tendens og eventuelt andre nytilkomne symptomer.

Symptomer og tegn

Kløe, svie og vabledannelse på huden er typisk. Dette kan komme få minutter etter første kuldeeksponisjon, eller først ved oppvarming av huden. Vanligvis går symptomene tilbake i løpet av en times tid, men ved enkelte sjeldne former kan de vedvare opptil 24-48 timer. Slike langvarige utbrudd ses særlig ved atypiske og familiære varianter. Typiske kuldestimuli er kaldt og vått vær eller direkte kontakt med kalde objekter. Noen kan reagere med angioødem i munn og svelg ved inntak av kalde drikker, is eller liknende. Systemiske symptomer som hodepine, magesmerter og synkope kan forekomme om store hudområder er affisert samtidig (2). Bading i kaldt vann kan være særlig farlig på grunn av faren for blodtrykksfall og drukning.

Provokasjonstest

Den enkleste og tryggeste metoden for diagnostikk er å legge en isbit mot huden i noen minutter.



Fotografi av positiv respons på isbit-test.

På Rikshospitalet utføres denne isbit-testen ved at en isbit legges på låret eller innsiden av armen i 3 minutter. Hudreaksjonen avleses umiddelbart etter de 3 minuttene og igjen etter 15-20 minutter. Det registreres da rødme, hevelse, utbredelse og varighet av reaksjonen. Hvis det ikke fremkommer noen reaksjon etter 3 minutter, kan det være indisert å øke tiden isbiten ligger mot huden. Dette må da gjøres på et nytt hudområde.

Hvis en isbit har ligget mot huden i 10 minutter uten å gi noen reaksjon, har pasienten sannsynligvis ikke vanlig kuldeurtikaria. Men det er viktig å huske på de atypiske variantene, hvor denne testen ikke slår ut positivt, til tross for at pasienten faktisk har kuldeurtikaria. Anamnesen er derfor absolutt viktigst for å stille diagnosen.

Målet med en isbit-test er å fremprovosere urtikaria. I tillegg kan den si noe om hvor alvorlig pasienten er rammet. Det er vist en sammenheng mellom kort responstid ved isbit-test og fare for alvorlige reaksjoner (16). Med kort responstid menes at det dannes kvaddel når isbiten har ligget mot huden i mindre enn 3 minutter. Dette er et tegn på høy sensitivitet for kulde.

Et annet alternativ for å fremprovosere kuldeurtikaria, er å senke en hånd eller albue i kaldt vann. Dette bør helst unngås, da dette kan fremprovosere systemiske symptomer hos noen (12).

Supplerende undersøkelser

Svært mange laboratorieundersøkelser kan teoretisk være nyttige. Men å utføre alle disse hos enhver pasient med kuldeurtikaria kan ikke forsvares. Formålet med blodprøvene er å fange opp bakenforliggende sykdom eller faktorer som har betydning for prognosen. Ved hjelp av anamnesticke opplysninger bør man vurdere hvilke prøver som har verdi i hvert enkelt tilfelle.

Et forslag til prøver som kan være aktuelt å ta hos alle er: Hemoglobin, leukocytter med differentialtelling, trombocytter, SR, lever- og nyreprøver, urin-stix, TSH/FT4, kryoglobulin, total-komplement, ANA, total-IgE (12).

Ved mistanke om sekundær årsak kan man utvide med følgende tester: Kryofibrinogen, kuldeagglutinin, kuldehemolysin, serum-elektroforese, virus-serologi, s-immunglobuliner, C4 m.m.

Det er viktig å ta en hudbiopsi med tanke på vaskulitt hvis de enkelte lesjoner vedvarer mer enn 24 timer.

7. Behandling

Viktigst i behandlingen av kuldeurtikaria, er informasjon om årsak og generelle forholdsregler. Hvis utløsende faktorer enkelt kan unngås, er dette beste behandling, men hvis dette er vanskelig, eller legger en uforholdsmessig stor demper på livsutfoldelsen, bør man forsøke medikamentell behandling. Pasienter i faresonen for alvorlige systemiske reaksjoner bør informeres grundig om faren ved bading i kaldt vann, og utstyres med adrenalinpenn. Dette inkluderer særlig de som tidligere har opplevd besvimelsestendens i forbindelse med utbrudd eller hevelse i munn/svelg ved inntak av kalde næringsmidler. Det viktigste rådet man kan gi er at pasienten aldri må bade alene.

Uansett hvilken behandlingsform man velger, bør behandlingen følges med isbit-tester som et objektivt mål på behandlingseffekten (12).

Allmennpraktikeren bør kunne behandle pasienter med milde symptomer. Ved tvil om diagnosen, eller fare for alvorlige systemiske reaksjoner, bør pasienten henvises til hudlege. Henvisning bør også gjøres hvis antihistaminer ikke gir tilstrekkelig kontroll på symptomene.

Antihistaminer

Førstelinjebehandling for nesten alle typer urtikaria er antihistaminer, og det gjelder også for kuldeurtikaria. Antihistaminer kan redusere kløe, og gjøre vablene mindre uttalt. Hvis behandling med antihistaminer iverksettes, skal pasienten bruke dette forut for eksponering, altså ikke kun ved symptomer (2). Ofte kreves en høyere dose enn standarddose mot allergi for å gi god nok effekt, faktisk kan opptil fire ganger vanlig dose være nødvendig (17). Kombinasjonsterapi med opptil 3 ulike antihistaminer kan gi en tilleggseffekt.

Klassiske antihistaminer kan med sin sederende virkning være nyttig å bruke om natten. Ellers er andre generasjonsmidler førstevalg. Hvis dette ikke gir god nok effekt kan man forsøke å legge til H₂-antagonist (2).

Det er ikke kunnskapsgrunnlag for å anbefale et middel foran et annet. Det er gjort svært mange studier på effekt ved kronisk idiopatisk urtikaria, men få studier som ser på effekten ved kuldeurtikaria. Cetirizin og loratadin er i en studie funnet å ha like god effekt mot symptomer og kvaddeldannelse (18). I en randomisert kontrollert studie ble effekten av desloratadin undersøkt (19). Sammenliknet med placebo ble det ved standarddose 5 mg funnet en signifikant effekt på temperaturskel og kvaddelvolum ($p<0.001$), men ikke signifikant effekt på kløe/svie. Fire ganger økt dose (20 mg) ga ytterligere effekt på kvaddelvolum og i tillegg signifikant effekt på kløe. En annen randomisert kontrollert studie sammenliknet ebastin med placebo (20). Ebastin hadde da signifikant effekt mot kløe og kvaddeldannelse ($p<0.001$).

Andrelinjeterapi

Kortikosteroider har ved de fleste former for urtikaria ingen plass i behandlingen. Bivirkninger ved langtidsbruk gjør dessuten at man ikke bør bruke dette regelmessig. Et unntak er ved langvarig kuldeeksposisjon, som fører til mer langvarig inflammasjon i huden (12).

Betaadrenerge agonister har en modulerende effekt på mastcellene, og kan dermed redusere degranulering. En studie testet effekten av terbutalin med aminophyllin mot kuldeurtikaria. 37 av 42 pasienter opplevde effekt av behandlingen, men bivirkninger som palpitasjoner, takykardi og tremor var vanlig (21).

Antileukotriener (montelukast, zafirlukast): Det finnes rapporter om enkelttilfeller hvor dette har gitt effekt ved kuldeurtikaria (22,23). Men en klinisk studie som involverte seks pasienter sammenliknet effekten av cetirizin alene, montelukast alene, og de to medikamentene i kombinasjon, og fant at montelukast ikke ga noen tilleggseffekt (24).

Omaluzimab (anti-IgE) kan gis som injeksjoner, og synes å kunne være en lovende behandling mot enkelte typer allergi. Det er rapportert om et tilfelle der det hadde kurativ virkning ved kuldeurtikaria som var resistent mot annen terapi (25).

Cyclosporin er vist å være effektivt ved kronisk idiopatisk urtikaria (26). Det finnes en enkeltrapport om god effekt ved primær kuldeurtikaria (27).

Høydose penicillin nevnes særlig i eldre litteratur som en mulig behandlingsform. I flere artikler fra 60- og 70-tallet rapporteres det om enkelttilfeller av kuldeurtikaria der man så effekt (12). Det finnes ikke kunnskapsgrunnlag for bruk av penicillin, og dette kan ikke anbefales som noen behandling mot kuldeurtikaria.

Andre behandlingsformer

Desensibilisering: Jevnlige kalde bad er dokumentert effektivt mot kuldeurtikaria (28). Ved å utsette huden for kaldt vann på denne måten, øker hudens toleranse for kulde. For at effekten skal vedlikeholdes, må pasienten daglig dusje eller bade i kaldt vann. Dette krever stor innsats fra pasienten selv, og er ubehagelig. Flere studier konkluderer med at de fleste pasienter avbryter behandlingen på grunn av dette (29,30). Likevel kan det være nyttig hos alvorlig rammede pasienter, som er motivert for slik behandling. Ved Stavanger Universitetssykehus har de flere års erfaring med denne type behandling. De starter med å senke pasientens ene underarm i vann som holder 14-16 grader i fem minutter. Dette gjentas hver time, helt til det ikke lenger utløses urtikaria på armen. Deretter gjøres det samme med hele armen, og slik fortsetter det til hele kroppen er desensibilisert. Pasienten må deretter dusje tre minutter hver morgen og kveld, i vann som holder 14-16 grader.

Lysbehandling: Behandling med ultrafiolett lys hadde effekt i en studie (31).

8. Forløp og alvorlige reaksjoner

Hvordan kuldeurtikaria arter seg hos den enkelte pasient er meget individuelt. Noen har høy terskel for å utløse urtikaria, og klarer seg greit i hverdagen uten spesifikk behandling, mens andre opplever invalidiserende symptomer og tvinges til en meget begrenset livsførsel. Det er viktig å identifisere de som er i faresonen for livstruende reaksjoner, slik at man unngår dødsfall, samtidig som man må unngå å legge bånd på livsførselen til hele pasientgruppen som helhet.

Faren ved kuldeurtikaria er særlig drukning ved bading i kaldt vann og kvelning på grunn av angioødem i svelg som følge av kald mat eller drikke.

Wanderer et al har foreslått en klassifikasjon av kuldeurtikaria etter symptomenes alvorlighetsgrad (12). *Type I* er lokalisert urtikaria eller angioødem; *type II* er systemiske reaksjoner karakterisert ved generalisert urtikaria eller angioødem, uten hypotensive symptomer; *type III* er alvorlige systemiske reaksjoner karakterisert ved generalisert urtikaria eller angioødem og samtidig hypotensjon (svimmelhet, synkope, desorientering, sjokk). De fant i en hudlegepraksis utenfor sykehus at kuldeurtikaria-pasienter fordeler seg i disse kliniske mønstrene til 30 % for type I, 32 % for type II og 38 % for type III. Type III-reaksjoner rammet hyppigere pasienter med responstid under 3 minutter ved isbittest. Kort responstid ved isbit-test innebærer altså at pasienten er mer sensitiv for kulde og har en større risiko for systemiske reaksjoner (12). En annen gruppe forskere fant at pasienter som opplever lokalt angioødem i munn og svelg etter inntak av kald mat eller drikke er svært utsatt for også å oppleve alvorlige systemiske reaksjoner ved bading i kaldt vann (32). Disse pasientene hadde mindre enn 3 minutters responstid ved isbit-test. På grunnlag av dette bør også lokalt angioødem i munn/svelg ved inntak av kald mat ansees som et alarmsignal, med høy risiko for alvorlige systemiske reaksjoner.

I enkelte tilfeller blir pasienten helt frisk fra sin kuldeurtikaria i løpet av relativt kort tid. Andre kan være plaget i mange år. En studie rapporterte om varighet fra ett til over 20 år. Gjennomsnittlig varighet ligger et sted mellom 5 og 9 år (33). Det er ikke funnet noen faktorer som gjør det mulig å forutsi hvor langvarig sykdommen blir. Hos barn varer kuldeurtikaria noe kortere, gjerne 2-4 år (5). Økende responstid ved gjentatte isbit-tester

ser ut til å være korrelert med økende toleranse for kulde, og kan gi en indikasjon på fremtidig forløp (12).

9. Avsluttende kommentar

Kuldeurtikaria er en plagsom og potensielt livstruende sykdom som rammer folk i alle aldre i alle deler av verden. Det finnes mye forskning på de vanligste formene for urtikaria, men lite som omhandler kuldeurtikaria spesielt. Mange av artiklene som er skrevet om kuldeurtikaria mangler beskrivelse av metode, og det er derfor vanskelig å vurdere kvaliteten på dem. Når det gjelder behandling av kuldeurtikaria spesielt, finnes det mange enkeltrapporter om effekt av bestemte behandlingsformer. Det finnes også mange artikler som beskriver små studier, med få pasienter. Dette er for dårlig kunnskapsgrunnlag til å kunne si hvilken behandling som egner seg best for denne pasientgruppen. Også når det gjelder patofysiologi og etiologi er mye fortsatt ukjent. Det er altså et stort behov for mer forskning innenfor dette feltet.

Kildeliste

1. Czarnetzki BM. The history of urticaria. *Int J Dermatol* 1989;28:52-7.
2. Grattan CEH, Black AK. Urticaria and angioedema. I: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. *Dermatology*. Volume one. London: Mosby, 2003:287-302.
3. Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E. Urticaria, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Berlin: Springer, 1998.
4. Schäfer T, Ring J. Epidemiology of urtikaria. I: Burr ML, ed. *Epidemiology of Clinical Allergy*. Monogr Allergy. Basel: Karger, 1993:31:49-60.
5. Hestholm F, Morken T, Skadberg BT, Berg A. Urticaria og angioødem hos barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002;122:610-4.
6. Powell J, Powell S. Mechanism underlying urticaria. *Hosp Med* 2000;61:470-4.
7. Hide M, Francic DM, Grattan CEH, Kakimi J, Kollian JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause for histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-604.
8. Sabroe RA, Seed PT, Francic DM, et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcERI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443-50.
9. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:66-71.
10. Champion RH. Urticaria: then and now. *Br J Dermatol* 1988;119:427-36.
11. Möller A, Henning M, Zuberbier T et al. [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria] (på tysk). *Hautartz* 1996;47:510-14.
12. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:259-86.

-
13. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregorius S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1405-11.
 14. Sherman WB, Seebohm PM. Passive transfer of cold urticaria. *J Allergy* 1950;21:414-23.
 15. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics* 2004;113:313-17.
 16. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:416-23.
 17. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006;61:321-31.
 18. Villas-Martinez F, Contreras FJ, Lopez-Cazana JM, et al. A comparison of new nonsedating and classical antihistamines in the treatment of primary acquired cold urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1992;2:258-62.
 19. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria; A randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:672-9.
 20. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy* 2007;62:1465-8.
 21. Husz S, Tóth-Kása I, Kiss M, Dobozy A. Treatment of cold urticaria. *Int J Dermatol* 1994;33:210-3.
 22. Hani N, Hartmann K, Casper C et al. Improvement of cold urticaria by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Derm Venereol* 2000;80:229.

-
23. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Passalacqua G. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:714-6.
24. Nuutinen P, Harvima IT, Ackermann L. Histamine, but not leukotriene C4, is an essential mediator in cold urticaria wheals. *Acta Derm Venereol* 2007;87:9-13.
25. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1415-8.
26. Grattan CE, O'Donnel BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT et al. Randomized double-blind study of cyclosporine in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365-72.
27. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003;149:214-15.
28. Henquet JM, Martens BPM, van Volten WA. Cold urticaria: a clinico-therapeutic study in 30 patients; with special emphasis on cold desensitization. *Eur J Dermatol* 1992;2:75-7.
29. von Mackensen YA, Sticherling M. Cold urticaria: tolerance induction with cold baths. *Br J Dermatol* 2007;157:835-6.
30. Black AK, Sibbald RG, Greaves MW. Cold urticaria treated by induction of tolerance. *Lancet* 1979;2:964.
31. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985;65:449-50.
32. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, Chabane MH, Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol* 1998;134:106-7.
33. Neittaanmaki H. Cold urticaria: clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:636-44.